

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

192

Année 1909

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 mars 1909, à 1 heure

Par **Armand CORDIER**

Né le 16 Août 1885 à Longny (Orne)

DE

L'INFLUENCE DES SELS NEUTRES

SUR

LA DIGESTION TRYPTIQUE DES ALBUMINOÏDES

Président : M. CH. RICHET, professeur.

*Juges : } MM. DE LAPERSONNE et POZZI, professeurs.
 } LANGLOIS, agrégé*

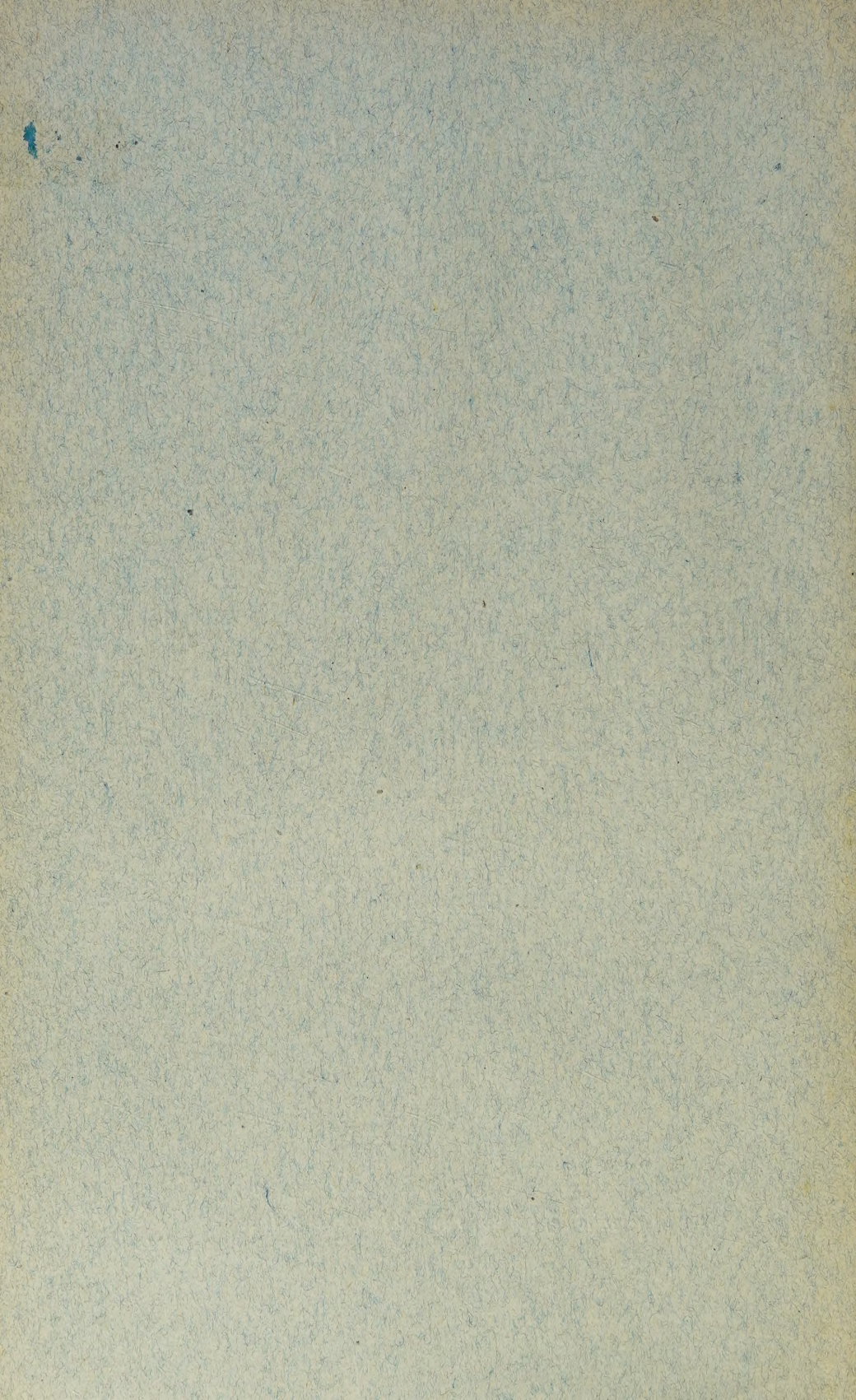
PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

10, Rue de Vaugirard, 10 (près l'Odéon,
(Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince)

1909



192

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 mars 1909, à 1 heure

Par **Armand CORDIER**

Né le 16 Août 1885 à Longny (Orne)

DE

L'INFLUENCE DES SELS NEUTRES

SUR

LA DIGESTION TRYPTIQUE DES ALBUMINOÏDES

Président : M. CH. RICHET, professeur.

*Juges : } MM. DE LAPERSONNE et POZZI, professeurs.
LANGLOIS, agrégé.*



PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

10, Rue de Vaugirard, 10 (près l'Odéon,
(Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince)

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.		M. LANDOUZY.	
Professeurs		MM.	
Anatomie		NICOLAS.	
Physiologie		CH. RICHET.	
Physique médicale		GARIEL.	
Chimie organique et chimie générale		GAUTIER.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.	
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.	
Pathologie médicale		BRISSAUD.	
Pathologie chirurgicale		DEJERINE.	
Anatomie pathologique		LANNELONGUE.	
Histologie		PIERRE MARIE.	
Opérations et appareils		PRENANT.	
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN.	
Thérapeutique		POUCHET.	
Hygiène		GILBERT.	
Médecine légale		CHANTEMESSE.	
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT.	
Pathologie expérimentale et comparée		CHAUFFARD.	
		ROGER.	
		HAYEM.	
Clinique médicale		DIEULAFOY.	
		DEBOVE.	
		LANDOUZY.	
		HUTINEL.	
Maladies des enfants			
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		GILBERT BALLET.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER.	
Clinique des maladies du système nerveux		RAYMOND.	
		PIERRE DELBET.	
Clinique chirurgicale		QUENU.	
		RECLUS.	
		SEGOND.	
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE.	
Clinique des maladies des voies urinaires		ALBARRAN.	
		PINARD.	
Clinique d'accouchements		RAR.	
		RIBEMONT-DES-	
		SAIGNES.	
Clinique gynécologique		POZZI.	
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.	
Clinique thérapeutique		A. ROBIN.	
Agrégés en exercice.			
MM.			
AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGREY	POTOCKI
BESANÇON (FERN.)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ (MARCEL)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

Le travail que je présente a été entrepris sur les indications de M. le D^r Achalme qui m'a autorisé l'accès de son laboratoire du Muséum, a mis à ma disposition les matériaux et les instruments de travail, et m'a toujours prodigué, au cours de mes recherches, ses conseils éclairés. Qu'il me permette de lui exprimer ici l'assurance de ma plus vive gratitude.

Qu'il me soit permis de remercier en outre les chefs des différents services de ce laboratoire en qui j'ai trouvé des critiques sincères en même temps que des amis.

Je tiens également à remercier M. le professeur Richet de l'honneur qu'il m'a fait en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

Laboratoire Colonial du Muséum (Hautes Études).

Le 1^{er} mars 1909.

A. CORDIER.

INTRODUCTION

Malgré la multiplicité des travaux publiés en ces dernières années sur les **Ferments Pancréatiques**, il en est assez peu, à notre connaissance, sur cette question cependant très importante *de l'influence qu'exercent les sels neutres sur la digestion tryptique des albuminoïdes*.

Depuis longtemps cependant les beaux travaux d'ARTHUS sur la coagulation du sang (1) nous ont montré le rôle énorme joué par les sels quand ils sont mis en présence d'un ferment, rôle tellement prépondérant qu'il a permis d'édifier l'hypothèse des proferments, des prodiastases. La diastase existant dans le sérum sanguin a besoin, pour manifester son action coagulante sur la fibrine, d'une substance minérale, *sel de calcium* en l'espèce, sous peine de voir cette action complètement annihilée : le sel a transformé catalytiquement le pro-

1. ARTHUS. Thèse doct. Sc. Paris, 1890, et ARTHUS et PAGÈS, *Arch. de Physiol.*, 1890.

ferment en ferment actif. Plus tard (1) le même auteur a montré qu'on pouvait substituer les sels de *strontium* à ceux de calcium pour obtenir la coagulation du sang, et que, de même, le *lab-ferment*, pour agir sur le lait, avait besoin de sels de *calcium*, ou, à défaut, de sels de *strontium*, de *baryum* ou de *magnésium*.

De même, le *manganèse* est également indispensable à la *laccase*, ferment étudié par G. BERTRAND (2), qui agit surtout sur les phénols susceptibles de former un groupement quinonique : la *laccase* retirée de l'arbre à laque contient toujours dans ses cendres une forte proportion de sels de manganèse (2 à 3 0/0 du poids des cendres) ; c'est une oxydase énergique, tandis que celle retirée de la luzerne — *medicago sativa* — très pauvre en manganèse (moins de 1 vingt millionnième) est peu active. Mais il suffit d'ajouter à cette dernière oxydase un sel de protoxyde de manganèse pour voir son action s'exalter et atteindre celle des plus puissantes oxydases.

Il en est de même du *fer*, et SPITZER a montré que l'activité péroxydiastasique de divers organes est jusqu'à un certain point fonction de leur teneur en fer.

POTTEVIN établit que l'extrait pancréatique voit son pouvoir lipolytique augmenter, jusqu'à devenir 50 fois plus grand, lorsqu'on y ajoute des sels de calcium ou de magnésium.

1. ARTHUS. *C. R. Soc. Biol.*, 1893. p. 435.

2. G. BERTRAND. *Bull. de la Soc. chim.*, 1894.

C. R. Acad. des Sc., 1894 et 1895.

HARDEN et YOUNG pensent que c'est à une substance dialysable et non détruite par la chaleur, *phosphate alcalin* en l'espèce, que la *zymase* de BÜCHNER du suc de levure pressé doit son activité.

Plus récemment, DELEZENNE (1) est venu insister sur la modification que faisait subir au *suc pancréatique*, l'adjonction d'un sel de calcium : opérant, en présence de fluorure de calcium, la digestion d'ovalbumine coagulée, à l'aide de *suc pancréatique* obtenu par cathétérisme du canal de WIRSUNG chez le chien, après injection intraveineuse de sécrétine, suivant la méthode de BAYLISS et STARLING, dans ces conditions la digestion, d'impossible qu'elle était (2), devient possible. Le sel de calcium a « *activé* » suivant le mot de l'auteur, le *suc pancréatique* primitivement inactif, il s'est comporté comme une *kinase*. Mais (3) le calcium est seul susceptible de cette propriété, contrairement aux sels de strontium, de baryum et de magnésium. ZUNZ (4) étend cette élimination à toute une série d'autres sels métalliques.

BIERRY (5) établit que si on dialyse le *suc pancréatique*, celui-ci perd sa propriété d'hydrolyser l'amidon et le maltose, mais que si on ajoute des sels minéraux,

1. DELEZENNE. *C. R. Soc. biol.*, 18 nov. 1905, pp. 476-478.

2. CAMUS ET GLEY. *C. R. Soc. biol.*, mars à juillet 1902.

3. DELEZENNE. *C. R. Soc. biol.*, 18 nov. 1905, pp. 478-479.

— *ibid.* — 9 déc. 1905, pp. 614-616.

— *ibid.* — 27 juill. 1907, pp. 275-276.

4. ZUNZ. *Ann. de la Soc. Roy. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles*, janvier et mars 1906, janv. 1907.

5. BIERRY. *C. R. Soc. biol.*, 1905 et 1907.

tels que chlorure de sodium, cette propriété reparaît. GIAJA et V. HENRI arrivent aux mêmes résultats. Pour FROUIN et BIERRY, la dialyse fait de même disparaître l'action de la **sucrase** du suc intestinal sur le saccharose, mais l'addition de NaCl, KCl ou CaCl² suffit à la faire reparaître.

VIVES portant ses recherches sur les enzymes protéolytiques chez les végétaux, montre que le NaCl active dans des limites très nettes la diastase peptonisante des graines.

Un tel ensemble de travaux est bien fait, ce semble, pour établir d'une façon définitive et certaine le rôle immense joué par les sels dans leurs associations avec les diastases et qui a fait dire à G. BERTRAND :

« Dans l'étude des ferments solubles, il faudra tenir compte, non seulement de la substance organique et très altérable à laquelle nous attachions jusqu'ici toute l'idée du *ferment soluble*, mais encore de celles qu'on pourrait appeler *co-ferments*, ici minérales, là peut-être organiques, qui forment avec la première le *système véritablement actif* »... et plus loin, rappelant ses expériences sur la laccase: « Dans les oxydations effectuées par la laccase, il entre en jeu un système de deux *substances complémentaires* : l'une, représentée par le manganèse, suffit à produire la réaction considérée et pourrait à cause de cela être appelée la *complémentaire active*, l'autre de nature organique, altérable par la chaleur est la *complémentaire activante*. Cette conception ne doit pas être restreinte à la laccase ; je pense qu'on peut l'étendre à un grand nombre, sinon à toutes les substances diastasiques. »

Ainsi donc, la tendance actuelle est de diminuer le rôle de la diastase au profit du phénomène de chimie pure, de faire un peu disparaître l'*enzyme-substance* devant l'*enzyme-action*, suivant l'expression d'ARTHUS. En effet, que fait une diastase ? Rien de plus que ce que les réactifs chimiques nous permettent d'effectuer : pour ne prendre qu'un exemple, un acide ou un alcali étendu est capable d'intervertir le saccharose, de saccharifier l'amidon, d'hydrolyser les graisses et les matières albuminoïdes, tout comme le feraient une invertine, une amylase, une lipase ou une trypsine. Et il en est de même de toutes les diastases : la chimie nous apprend à reproduire leurs actions, par ses propres moyens.

Quelle distinction faut-il donc opérer entre les phénomènes diastasiques et les phénomènes chimiques ? C'est que, pour obtenir les mêmes actions au moyen de ces derniers, nous sommes obligés de recourir à des concentrations bien supérieures à celles nécessaires pour les obtenir d'une diastase ; l'exemple de la digestion d'un albuminoïde par un acide ou par la pepsine est frappant. Or, presque toutes ces doses sont incompatibles avec la vie.

Ce sont précisément ces conditions si spéciales dans lesquelles agissent les diastases, et dans lesquelles elles ne peuvent être suppléées par aucun réactif chimique qui fait de l'étude des diastases une étude si intéressante et si pleine d'enseignement. Capables d'accomplir des réactions soumises aux mêmes lois que celles qui se réalisent en dehors de la vie, mais cette fois compatibles avec la vie et la fragilité de l'organisme, les diastases,

suivant le mot de CLAUDE BERNARD, « *constituent ce qu'il y a de particulier dans les procédés de la nature vivante, puisque le fond des phénomènes est le même que dans la nature inorganique. Ce n'est pas trop s'avancer que de dire qu'elles contiennent en définitive le Secret de la Vie* ».

CHAPITRE PREMIER

Si, comme nous venons de le voir, la présence des sels est d'une telle utilité aux diastases, il serait, semble-t-il, du plus haut intérêt de rechercher si *tous* les sels n'ont pas une action quelconque, favorable ou défavorable, si en particulier la *digestion d'un albuminoïde par la trypsine pancréatique n'est pas favorisée ou au contraire empêchée par la présence de l'un d'eux*.

Or, dans les travaux que nous avons sous les yeux, aucun n'étudie d'une façon méthodique et systématique cette action. Le plus complet est celui de RICHARD WEISZ qui date de 1903.

Avant lui on ne trouve guère mention d'une telle action que dans le gros travail d'HAIDENHAIN (1) sur le pancréas. Encore cet auteur n'étudie-t-il que le rôle des NaCl , CO^3Na^2 pour lesquels il trouve une action favorisante, la bile et les peptones. Ses résultats furent

1. HAIDENHAIN, Beiträge zur Kenntniss des Pankreas. *Pflügers. Arch. f. Physiol.*, Bd. 10, 1875.

contredits par PFEIFFER qui arriva à un résultat strictement opposé : l'addition de NaCl à toute concentration empêche la digestion tryptique.

CHITTENDEN et CUMMINS (1) sont d'accord avec HAI-DENHAIN : pour eux, une solution de NaCl à 0,05 0/0 accélère la digestion.

BIFFI (2) ne s'occupe que des produits de dédoublement de la caséine.

Les études de Louis WOLBERG (3) portent sur une série de dix sels : KCl, SO^4K^2 , AzO^3K , NaCl, SO^4Na^2 , AzO^3Na , AzH^4Cl , $\text{AzO}^3(\text{AzH}^4)$, $\text{SO}^4(\text{AzH}^4)^2$, $\text{B}^4\text{O}^7\text{Na}^3$ et six alcaloïdes : strychnine, morphine, sulfate de quinine, digitaline, vératrine, narcotine. Il opère sur de la fibrine, vers 40° à 45°. Après vingt-quatre heures de digestion, il pèse le résidu. Par comparaison des poids de ces résidus, il obtient la mesure de l'action empêchante exercée par chacun de ces corps. Ses conclusions, nettement formulées, sont les suivantes :

1° Tous les sels cités arrêtent la digestion ;

2° La grandeur de ce pouvoir empêchant dépend non

1. CHITTENDEN et CUMMINS. Der Einfluss verschiedener therapeutischer und toxischer Substanzen auf der. Proteol. Wirkung d. Pankreasfermente. Maly. Jahresber. f. Tierchemie, 1885.

CHITTENDEN, *ibid.*, 1887; p. 475.

2. BIFFI. Zur Kenntniss des Spaltungsproducte des Caseins bei der Pankreasverdauung. Virchow's Arch. f. Anat. Phys. u. klin. Med., Bd. 152.

3. LOUIS WOLBERG. — Ueber den Einfluss einige Salze und Alkaloïde auf die Verdauung. Pflüger's Arch. für Physiol., t. 22, 1880.

seulement de la nature des sels, mais encore du titre auquel se trouvent les acides dans la combinaison ;

3° Par ordre empêchant, on peut classer ces sels dans l'ordre suivant :

SO^4Na^2 anhydre.	59,5 0/0
$\text{B}^4\text{O}^7\text{Na}^2$ anhydre	59,3 —
KCl.	24,0 —
AzO^3Na	15,1 —
SO^4K^2	14,8 —
$\text{SO}^4(\text{AzH}^4)^2$	14,4 —
NaCl	11,7 —
AzO^3K	10,8 —
AzO^3AzH^4	4,3 —
AzH^4Cl	2,0 —

4° Du K, Na, AzH^4 , c'est ce dernier le plus empêchant en petite proportion ; alors qu'à partir de 4 grammes, Na et K sont plus empêchants que AzH^4 ; le Na et K se comportent sensiblement de la même façon ;

5° L'action empêchante la plus accentuée est exercée par l'acide sulfurique, celle de l'acide azotique est légèrement dépassée.

Quant aux six alcaloïdes considérés, cinq empêchent la digestion, classés par ordre d'empêchement :

Morphine.	1,466 0/0
Strychnine	0,966 —
Digitaline	0,933 —
Narcotine	0,866 —
Vératrine.	0,440 —

un seul l'accélère, c'est le sulfate de quinine 0,533 0/0.

Enfin nous arrivons au travail de Richard WEISZ (1). Les expériences de cet auteur ont été réalisées au moyen de poudre de pancréas sur la caséine ; elles ne portent aucune mention de précautions antiseptiques. Les conclusions auxquelles il arrive sont dans leurs grandes lignes les suivantes : les chlorures alcalins n'apportent à la digestion tryptique qu'un trouble insignifiant, peut-être cependant plus accusé que les iodures et bromures alcalins (on trouve ici une indication du rôle possible du radical acide du sel, différent de celui de la base).

L'oxalate de Na est certainement plus empêchant que NaCl. Encore plus empêchants sont les sulfates. Le borate desoude est tout à fait sans influence ; le phosphate de soude est franchement accélérant.

DUCLAUX (2) ignorant ces expériences avait cependant remarqué que le borax, le cyanure de K, les sels à réaction franchement alcaline favorisent l'action de la trypsine ; les sels de Hg, de Cu, l'acide salicylique semblent la contrarier. Pour ce qui est des alcaloïdes, il résume les expériences de WROBLEWSKI (3) :

Caféine favorise ;

Nicotine favorise ;

Coniine favorise ;

Atropine favorise faiblement ;

Morphine empêche faiblement ;

Nératrine empêche fortement.

..

1. RICHARD WEISZ. Zur Kenntniss der Trypsinverdauung. *Zeitsch. für physiol. Chem.*, t. XL, pp. 480-491.

2. DUCLAUX. *Traité de microbiologie*, t. II, MISON, 1899.

3. WROBLEWSKI. *Zeit. f. physiol. Chemie*, t. XXI, 1893.

Telles sont nos connaissances sur le rapport qui existe entre sels métalliques et trypsine. D'autres auteurs ont entrepris des expériences parallèles avec d'autres ferments :

C'est ainsi que pour la pepsine PETIT (1), cité par DUCLAUX, et à sa suite WROBLEWSKI étudient à quelle dose certains acides, quelques sels et quelques alcaloïdes sont sans action sur la digestion, la retardent ou l'arrêtent complètement.

OSTWALD et ARRHÉNIUS mettent en évidence le rôle catalyseur des sels, mais sans interpréter la cause de cette action.

PFELEIDERER montre qu'on peut arrêter la digestion peptique en ajoutant des sulfates au milieu de digestion.

PAWLOW (2) fait ressortir le rôle empêchant de l'acétate et du salicylate de Na, les élèves de DANILEWSKY celui du phosphate de Na.

FUJITANI (3) trouve que tous les sels minéraux, à l'exception de l'acétate de Na exercent une action nuisible pour l'enzyme peptique ;

PONS (4) que le SO^4Na^2 accélère la digestion à partir de 0,05 0/0, le SO^4Mg à partir de 0,38 0/0, le formiate de Na 0,42 0/0 ; que le sucre de canne accélère et la peptone nuit.

1. PETIT. *Études sur la pepsine*, Paris, 1881.
2. PAWLOW. *Le travail des glandes digestives*, 1898.
3. FUJITANI. *Arch. intern. de Pharmacodyn.*, 1905, vol XIV.
4. PONS. *Arch. int. de Pharmacodynam.*, 1903, p. 249.

LEVITES (1) cherche à établir que tous les sels, sauf de rares exceptions, exercent une action empêchante proportionnelle à la concentration du sel. Pour lui cette action dépend principalement du radical acide du sel, l'action du radical métal comparée à celle du radical acide étant très faible. Il cherche même à tirer une loi générale ; si, faisant abstraction du faible rôle joué par l'ion métal, on compare l'action des sels à cathions communs et à anions différents, on voit que la valeur de cette action est *l'inverse des constantes d'affinité des acides*. C'est-à-dire que les sels d'acides faibles exercent sur la digestion peptique des albuminoïdes une action empêchante plus marquée que les sels d'acides forts.

L'action des sels sur la **présure** n'a guère été étudiée que par LÖRCHER (2) et par BRIOT (3). Ce dernier auteur s'attache surtout à montrer que le citrate et l'oxalate de soude empêchent l'action du lab-ferment, mais que dans une telle solution l'addition de NaCl reproduit la coagulation.

Sur l'activité de la **lipase** pancréatique, MAGNUS (4), OTTO VON FURTH et SCHUTZ (5) étudient l'action de la

1. S. LEVITES. Ueber den Einfluss neutraler Salze auf die peptische Spaltung des Eiweisses. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, vol. 48, p. 187-191.

2. LÖRCHER. *Pflügers Arch.*, t. LXIX, 1897.

3. BRIOT. Thèse doc. sc., Paris.

4. MAGNUS. Die Wirkung synthetischer Gallensäuren auf die pankreatische Fettspaltung. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, vol. 48, p. 376-379.

5. OTTO VON FURTH ET SCHUTZ. Hofmeister's Beiträge, 1906, vol. 9, p. 28-50.

bile, du glycocholate et du taurocholate de Na ; KUTTNER (1), M^{lle} KALABOUKOFF et TERROINE (2) celle de la lécithine.

1. KUTTNER. Ueber den Einfluss des Lecithins auf die Wirkung der Verdauungsfermente. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, vol. 50, p. 472-497.

2. M^{lle} KALABOUKOFF ET TERROINE. Soc. Biol., t. LXII, 26 oct., 7 et 14 déc. 1907.

CHAPITRE II

Voilà, à peu près résumé, l'état de nos connaissances sur cette question : du rapport qui existe entre les sels métalliques et l'activité d'une diastase.

Malgré l'importance de ces travaux — leur nombre seul suffit à démontrer l'intérêt du sujet — nous avons trouvé qu'il n'était pas inutile d'entreprendre une série *complète et méthodique* d'expériences dans lesquelles nous aurions à chercher quelle part revient à la *base* et quelle part à l'*acide* du sel considéré, dans la digestion tryptique des albuminoïdes.

Le choix du réactif n'a pas été sans quelque difficulté. La plupart des auteurs qui se sont voués à l'étude des digestions artificielles ont tour à tour employé :

1° **La fibrine.** — On hache finement de la fibrine, bien lavée au préalable. On en place dans des tubes à essais des quantités égales, auxquelles on ajoute des quantités égales des liquides diastasiques qu'il s'agit de comparer. On met à l'étuve. On compare le temps nécessaire à la dissolution totale de la fibrine.

2° **L'albumine.** — On prépare de petits cubes d'albumine d'œuf coagulée par la chaleur, de poids sensiblement égaux (on les pèse sans dessiccation). On ajoute le ferment et on porte à l'étuve. Au bout de quelques heures, on vide le contenu des tubes sur des filtres et on pèse les résidus albumineux non dissous. Ces résidus sont d'autant moins abondants que le suc est plus actif.

3° Des variantes ont été apportées à ce procédé en vue d'une précision plus rigoureuse. L'une d'elles, suivie par beaucoup d'expérimentateurs, a donné naissance au **tube de Mette** : simple tube de verre de 1 à 2 millimètres de diamètre qu'on remplit de blanc d'œuf cru en évitant les bulles d'air, puis qu'on chauffe pour amener la coagulation. On le sectionne alors par segments égaux qu'on introduit dans le liquide digestif. Après un certain temps, on mesure, en s'aidant d'une loupe, la longueur de la colonne d'albumine non digérée; la diminution est d'autant plus grande que le suc est plus actif.

4° L'albumine coagulée ayant l'inconvénient de ne se digérer que lentement, on peut la remplacer par la **gélatine** (solution à 10 ou 20 0/0 qu'on aspire liquide dans les tubes et qu'on laisse se prendre en gelée par refroidissement). On a ainsi le tube de Mette à la gélatine (1).

5° Une méthode toute différente est celle de GRUTZNER et de GEHRIG. On prépare de la fibrine par battage du

1. Remarquer que pour Fermi la diastase qui dissout la gélatine est identique à la trypsine.

sang ; après lavage, on l'immerge dans une solution de rouge de MAGENTA ou de MAGDALA pendant quelques instants, après quoi on la lave à l'eau courante tant que celle-ci emporte de la matière colorante : on la conserve dans la glycérine. Si on fait agir sur cette substance un ferment protéolytique, la quantité de fibrine dissoute, et par suite la quantité de rouge devenue libre, seront d'autant plus grandes que le ferment est plus actif. En résumé, au bout d'un temps déterminé, le même pour les différents essais, on n'aura plus qu'à effectuer une **mesure colorimétrique** (1).

Toutes ces méthodes, excellentes en des mains exercées, exigent cependant une certaine habitude tant pour en réussir la technique que pour en interpréter les résultats : c'est ainsi que le cube d'albumine, au premier abord si séduisant, commence d'abord par devenir translucide de la périphérie au centre, puis complètement transparent. Enfin il se gonfle, ses arêtes s'émousent puis il se résout en gelée et se liquéfie totalement. Au stade de gonflement, il est assez difficile de comparer une série de cubes ; la difficulté est encore plus grande de savoir si les arêtes sont encore nettes ou si les angles se sont émoussés. De plus, ce résultat n'est obtenu qu'au bout d'un temps assez long et avec une dose relativement énorme du liquide diastasifère (au moins 3 à 4 jours avec 2 centimètres cubes de suc pancréatique pur).

Le tube de Mette semble plus précis ; mais cette pré-

1. ARTHUS, *Précis de chimie biologique*.

cision est plus apparente que réelle : l'extrémité de la colonne d'albumine est difficile à lire, car l'action du ferment ne limite pas la liquéfaction à une surface bien définie, mais empiète un peu, en la rendant transparente sur le reste de la colonne encore intact. De plus, outre qu'il est difficile de se procurer des tubes de diamètres rigoureusement égaux, la marche de la digestion varie suivant que le tube est horizontal ou vertical, que le milieu diastasique est au repos ou qu'il est agité pendant le cours de la digestion.

Pour ces raisons, nous avons cherché un réactif plus *commode* et, nous pouvons le dire, beaucoup plus *sensible*. C'est le lait dont il est toujours facile de suivre les changements d'aspect qu'il offre au cours de la digestion. Soumis à l'action de la trypsine, il commence par coaguler en fins grumeaux qui grossissent peu à peu et finissent par être assez cohérents pour qu'on puisse retourner le tube à essais sans les renverser. Au bout d'un certain temps ce gros coagulum se morcelle, il en sort un liquide jaunâtre de plus en plus abondant, jusqu'à ce que toute trace de caillot ait disparu. A la surface naît un disque de graisse. Puis, après vingt-quatre heures, dans ce liquide jaunâtre uniforme, ayant la semi-transparence de la corne, presque intégralement filtrable à travers la porcelaine et présentant les réactions confuses des peptones, s'organisent de nouveaux flocons très légers qui flottent dans un liquide devenu cette fois complètement transparent. La succession de ces différents états est constante.

Cette action coagulante du suc pancréatique sur le

lait a été rapportée par KUHNE à la présence de **lab-ferment**. Mais PAWLOW et PARASTSCHUK (1) remarquant d'une part le parallélisme frappant qu'il y a entre l'action protéolytique et l'action coagulante, et d'autre part que le suc pancréatique inactif n'agit pas sur le lait, mais qu'il suffit de l'activer avec du suc intestinal pour mettre en évidence en même temps ses propriétés protéolytiques et coagulantes, ces auteurs finissent par identifier ce **lab-ferment** hypothétique avec la **trypsine**. WOHLGEMUTH (2) arrive à la même conclusion (3).

Parallèlement à ces changements successifs d'aspect, le point cryoscopique s'abaisse : de $-0^{\circ}34$ pour le lait normal stérilisé, il tombe à $-0^{\circ}64$ lorsque le caillot se fragmente, à $-0^{\circ}72$ à la fin de la redissolution et à $-0^{\circ}74$ dans la phase ultime.

La réaction de NESSLER qui permet de déceler les sels ammoniacaux formés et par conséquent le glychocolle, la leucine et la tyrosine qui leur sont contemporains, s'accuse de plus en plus au cours de la digestion.

1. PAWLOW ET PARASTSCHUK. *Zeitsch f. physiol. chemie*, vol. 42, 1904, pp. 415-452.

2. WOHLGEMUTH. Untersuchungen ueber den Pankreassaft des Menschen. Ueber das Labferment. *Biochem. Zeitsch.*, 1907, vol. 2, p. 350-356.

3. Pour la même opinion, voir :

NENCKI ET SIEBER. *Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, 1901, t. XXXII.

PERELHARING. — *Ibid.*, 1902, t. XXII et XXXV.

SAWJALOW. — *Ibid.*, 1905, t. XLVI.

GEWIN. — *Ibid.*, nov. 1907, t. LIV.

SAWISTCH. — *Ibid.*, t. LV.

BRIOT. *Soc. Biol.*, 6 mai 1908, p. 369.

Outre cette précision qu'il offre dans ses changements d'état, ce réactif est encore d'une *sensibilité* supérieure à tous les autres, avantage que lui ont déjà reconnu ACHALME (1), BIERRY et V. HENRI (2). Il suffit de I goutte de suc pancréatique kinasé et de I à III gouttes de solution de pancréatine commerciale à 5 0/0 pour amener la digestion complète de 4 centimètres cubes de lait en vingt-quatre heures à 45°.

Très facile à se procurer : une vaste provision, sur quoi doivent porter tous les essais, est répartie par 4 centimètres cubes dans des tubes à essais, puis stérilisée (dix minutes à 120°).

∴

C'est avec un tel réactif qu'ont été réalisées nos expériences, c'est sur lui que nous avons fait agir la solution diastasique. Le ferment à étudier étant la **tryp-sine**, on pouvait songer à le tirer de différentes sources :

α). — **Suc pancréatique** retiré par cathétérisme du canal de WIRSUNG chez le chien après injection intra-veineuse de *sécrétine* (BAYLISS et STARLING). Un tel suc, comme l'ont démontré les recherches de CAMUS et GLEY (3) et de DELEZENNE (4), est inactif sur les matières albuminoïdes. Pour le rendre protéolytique, il faut le « kinaser » avec de la macération intestinale par exemple

1. ACHALME. *Annales de l'Institut Pasteur*, Paris, octobre 1901.

2. BIERRY et V. HENRI. *C. R. Soc. biol.*, 7 juin 1902, p. 667-68.

3. CAMUS et GLEY. *Loc. cit.*

4. DELEZENNE. *Loc. cit.*

(*Enterokinase* de PAWLÓW et CHEPOWALNIKOFF). On le conserve en présence d'essence de moutarde.

β). — **Macération** aqueuse de pancréas, qui a les mêmes propriétés que le suc.

γ). — **Pancréatines** ou **trypsines commerciales** préparées en précipitant par l'alcool le ferment dissout par macération de pulpe de pancréas de porc dans de la glycérine. Le précipité, lavé à l'alcool est desséché dans le vide sulfurique. Pour avoir un liquide fortement tryptique, il suffit de faire macérer cette poudre pendant vingt-quatre heures dans de l'eau distillée.

C'est à ce dernier procédé que nous avons eu recours après avoir expérimenté les deux premiers et avoir constaté leurs propriétés en tous points identiques. 5 grammes de pancréatine (1) de fabrication récente sont mis à macérer vingt-quatre heures dans 100 centimètres cubes d'eau distillée à 37°. Au bout de ce temps, la liqueur est filtrée d'abord sur papier qui retient la majeure partie des matières insolubles, puis stérilisée par filtration sur bougie Chamberland ou Berkefeld, et répartie de suite dans des ampoules de verre stérilisées puis fermées à la lampe.

Ainsi mis à l'abri des microbes, il nous était permis de penser que les digestions faites dans ces conditions évolueraient d'une façon aseptique sans crainte de voir les résultats troublés par l'ingérence de certaines espèces qui sécrètent abondamment des *caséases* (DUCLAUX) et des *trypsines*, et qui ont vicié tant d'expériences

1. La pancréatine employée était de la pancréatine Defresne.

faites sur ces sujets, en milieux essentiellement fermentescibles. Cette asepsie rigoureuse du réactif et du ferment dispense en outre d'avoir recours à un *antiseptique*: toluène, benzine, chloroforme, fluorure de calcium, qui ont le gros inconvénient d'apporter des modifications à l'aspect du milieu et dont quelques-uns (CHCl_3) sont capables de transformer totalement une molécule d'albumine en peptone (1).

Les solutions salines elles-mêmes étaient faites dans de l'eau distillée stérilisée.

Nous nous sommes servi du titre de 1 gramme de sel pour 10 centimètres cubes d'eau (2) pour constituer des solutions dont nous avons essayé comparativement I, II et III gouttes. Chaque expérience nécessitait donc 4 tubes contenant chacun mélangées aux 4 centimètres cubes de lait:

Le premier. — III gouttes de pancréatine à 5 0/0 + I goutte de solution saline à 1/10°.

Le deuxième. — III gouttes de pancréatine à 5 0/0 + II gouttes de solution saline à 1/10°.

Le troisième. — III gouttes de pancréatine à 5 0/0 + III gouttes de solution saline à 1/10°.

Le quatrième. — 0 goutte de pancréatine à 5 0/0 + III gouttes de solution saline à 1/10°.

En plus nous avons soin de préparer pour chaque série d'expériences un *tube témoin* ne contenant que

1. DUCLAUX. *Traité de microbiologie*, t. II, p. 372.

2. Lorsque le sel était peu soluble dans l'eau, nous avons employé le titre 1/20°, et nous avons essayé successivement II, IV et VI gouttes:

III gouttes de pancréatine, qui donnait l'allure de la digestion normale, sans l'intrusion d'aucune substance chimique.

Une fois le mélange effectué, nous placions la série de tubes à l'étuve réglée à 45°. A cette température, les microorganismes qui auraient pu s'introduire lors de l'ouverture des tubes, ont peu de chances de pulluler.

De temps en temps, à intervalles fixes, nous examinions le contenu des tubes pour noter les changements d'aspect du lait.

Trois cas pouvaient se présenter: l'adjonction d'un sel ou bien *n'avait aucune influence* et la digestion se faisait comme dans le tube témoin, ou bien elle *activait* la digestion ou bien la *retardait*. C'était donc la mesure du temps qui nous indiquait le sens de l'action.

CHAPITRE III

Du rôle de l'Ion métal.

Nous avons pensé que pour l'étude d'un sel, il était de toute nécessité de rechercher *séparément* si, dans un sel donné, le *radical métal* avait un rôle spécial, peut-être différent de celui du *radical acide*, ainsi que le rôle qui revenait à chacun d'eux. Des expériences préliminaires nous ont montré que certains radicaux d'acides faibles ont un rôle négligeable : il en est ainsi de l'acide acétique, sa présence n'apporte pas de trouble à la marche de la digestion. Nous lui avons donné la préférence. Cet acide donne d'ailleurs naissance à une foule de sels neutres, presque tous solubles. Mais lorsque certaines bases n'entrent pas en combinaison avec cet acide, ou lorsque les sels formés sont insolubles, force nous a été de recourir aux sels d'un autre acide, aux azotates par exemple.

Comme ordre d'études, nous avons adopté la classification de MOISSAN.

Étain, zirconium, (25 juin).

L'azotate de zirconium a activé de beaucoup la coagulation, l'étain un peu moins.

Quant à la digestion, elle est très retardée par le zirconium, complètement entravée par l'étain à partir de II gouttes.

Les tubes contenant les sels seuls sont restés intacts, mais le zirconium a, dès le début, donné naissance à un précipité fin.

*Potassium, sodium, ammonium, lithium,
césium, rubidium, (26 juin).*

Le potassium, sodium, lithium, césium sont sans action sur la coagulation, ni sur l'éclaircissement. En présence de ces sels la digestion s'est comportée comme dans le tube témoin.

L'ammonium a favorisé un peu la coagulation, et a retardé la digestion.

Le rubidium a favorisé manifestement la coagulation, mais a retardé énormément la redissolution du caillot.

Calcium, strontium, baryum, (27 juin).

Ces trois sels accélèrent la coagulation dans l'ordre suivant : calcium, strontium, baryum.

Quant à la digestion, elle n'est pas influencée par

I goutte de ces sels, mais II et III gouttes l'ont un peu retardée, surtout d'acétate de baryum.

Les tubes témoins sont restés intacts.

Cérium, didyme, erbium, lanthane, (29 juin).

Tous ces sels déterminent une avance à peu près égale à la coagulation. Tous retardent à peu près également la digestion, cependant l'action dans ce sens est poussée plus loin par le lanthane. Les tubes contenant III gouttes de sels seuls sont restés intacts, mais ils ont présenté dès le début un fin précipité occupant le tiers du volume du liquide.

Glucinium, magnésium, zinc, cadmium (30 juin).

Le glucinium a hâté énormément la coagulation, mais cette coagulation peut être produite par le sel seul (III gouttes). Il a retardé l'éclaircissement avec I goutte et l'a même empêché avec III gouttes. La présence du sel seul n'a amené aucune redissolution du caillot.

Les cadmium, zinc, magnésium, ont également favorisé la coagulation, le cadmium surtout ; tous ont retardé la digestion dans l'ordre : zinc, cadmium, magnésium, le dernier étant le moins paralysant. La digestion complète est possible avec eux, et même les tubes contenant II gouttes d'acétate de Zn et II gouttes d'acétate de Cd ont été poussés jusqu'au stade extrême de la digestion (liquide complètement transparent avec

quelques flocons nageant au milieu, et disque graisseux à la surface. Point cryoscopique — $0^{\circ}74$).

Les tubes contenant ces trois sels seuls sont restés intacts.

*Aluminium, cobalt, nickel, fer, manganèse, chrome
uranium (1^{er} juillet).*

Avec ces sels, accélération de la coagulation dans l'ordre : manganèse, fer, cobalt. Avec le nickel, le chrome, l'uranium, la coagulation est normale, peut-être est-elle un peu avancée. La digestion, normale avec l'urane, est retardée avec le cobalt, plus encore avec le nickel, beaucoup plus avec le manganèse, le fer, le chrome ; III gouttes de ces trois derniers sels ont poussé la digestion au stade ultime (en 24 heures).

Les tubes témoins qui contenaient les sels seuls sont restés intacts, excepté celui qui contenait l'acétate d'urane. Ce sel donne en effet un précipité avec les phosphates du lait.

L'aluminium, complètement insoluble, n'a aucune action.

Thallium, plomb (1^{er} juillet).

Avec le thallium, la coagulation est normale, la digestion très peu retardée.

L'acétate de plomb active un peu la coagulation et retarde la digestion.

Le tube contenant III gouttes d'acétate de thallium

est resté intact. Ceux contenant les sels de plomb ont donné un précipité avec les sulfates et carbonates du lait.

Cuivre, mercure, argent, platine, palladium (3 juillet).

L'acétate de cuivre étant peu soluble, nous avons employé la solution au vingtième, les acétates d'argent et de mercure étant insolubles, nous avons eu recours au HgCl^2 à $1/20^\circ$ et AzO^3Ag à $1/10^\circ$. Les sels de platine et de palladium ont été le bichlorure de platine et l'azotate de palladium.

Le cuivre accélère énormément la coagulation, il donne un caillot très volumineux et très cohérent qui se rétracte peu ; la digestion est complètement entravée (cependant II gouttes d'acétate de Cu à $1/20^\circ$ ont donné un caillot qui s'est morcelé ; le tube au bout de vingt-quatre heures est en voie d'éclaircissement).

Des quatre autres sels, la platine et le palladium ont aussi beaucoup accéléré la coagulation ; le mercure l'active un peu moins. En présence de sels d'argent la coagulation semble impossible, le tube arrive directement à l'éclaircissement. Quant à la digestion complète, elle est retardée par l'argent ; le mercure la retarde beaucoup (elle devient même impossible avec IV gouttes à $1/20^\circ$). De même la platine et le palladium avec I goutte permettent un commencement de redissolution du caillot ; à une dose supérieure ils empêchent toute digestion.

Pour le Cu, Hg, Pt, nous avons essayé des doses

encore plus minimales correspondant à 0 gr. 05, 0 gr. 005, 0,0005 pour 4 centimètres cubes de lait, soit 0 gr. 125, 1 gr. 25 et 12 gr. 5 par litre. Ces trois sels à la dose de 0 gr. 0005 (0 gr. 125 par litre) ont encore accéléré la coagulation. Le Hg et le Pt empêchent la digestion à la dose de 0 gr. 05 (12 gr. 5 par litre) le Cu à la dose de 0 gr. 005 (1 gr. 25 par litre).

Tous les tubes contenant les sels seuls sont restés intacts. L'Ag a donné dès le début un précipité avec les chlorures du lait. Le palladium a formé un précipité volumineux.

Noter que, en ce qui concerne l'Ag, les tubes 1, 2 et 3 contenant le sel + de la pancréatine se sont fortement colorés en brun, le tube témoin avec III gouttes d' AzO^3Ag seul est resté blanc.

*
* *

Telles sont les remarques que nous avons pu faire dans cette première partie de notre travail. Quelle idée d'ensemble s'en dégage-t-il, et que devons-nous en retenir ? C'est surtout un *classement* que nous pouvons opérer et que nous proposons dans les tableaux suivants où nous avons considéré les résultats obtenus avec la moyenne de II gouttes de solution salines.

1° Coagulation

Sels coagulant en : (avec II gouttes).

1/2 heure : Glucinium, calcium.

1 heure : Cérium, didyme, cadmium, manganèse, fer, zirconium, étain, strontium, platine, palladium, rubidium, erbium, lanthane, baryum, zinc, magnésium.

2 heures : Plomb, cobalt, cuivre, mercure.

+ 2 heures : *Pancréatine*, potassium, sodium, ammonium, lithium, césium, nickel, chrome, thallium, uranium.

L'argent n'a pas coagulé, aluminium et thorium sont insolubles.

2° Digestion

Sels donnant une digestion complète en : (avec II gouttes).

8 heures : *Pancréatine*, sodium, potassium, ammonium, lithium, césium, magnésium, uranium ; insol. : aluminium, thorium.

9 heures : Calcium, strontium, thallium, cobalt.

+ 9 heures : Baryum, plomb, nickel.

24 heures : Zirconium, cérium, didyme, erbium, lanthane, rubidium, glucinium, zinc, cadmium, manganèse, fer, chrome, argent.

+ 24 heures : Étain ∞ , cuivre ∞ , mercure ∞ , platine ∞ , palladium ∞ . Ces sels ont empêché la digestion, ils ont présenté un coagulum persistant.

CHAPITRE IV

Du rôle de l'ion acide.

Dans la série précédente d'expériences, il est facile de se convaincre que certaines bases, par leur présence, n'apportent qu'un trouble insignifiant et même nul au cours de la coagulation et de la décoagulation. Il en est ainsi des alcalins : sodium, potassium, lithium, césium.

Pour connaître l'action de *l'ion acide*, il était donc indiqué de se servir de sels neutres dont la base était l'une d'elles, l'acide variant à l'infini. Nous avons porté notre choix sur les sels de *sodium*, sels très répandus, le sodium entrant en combinaison avec tous les acides, minéraux ou organiques ; et presque tous solubles. Enfin ce sont les sels de sodium les plus abondants dans l'organisme.

Chlorure, chlorates, perchlorate, hypochlorite
(14 octobre).

Le chlorure de sodium n'a aucune action ni sur la coagulation, ni sur l'éclaircissement. Le chlorate favorise légèrement la coagulation, le perchlorate et l'hy-

pochlorite ont nettement retardé (d'une demi-heure). La redissolution, normale avec le chlorate, est retardée par le perchlorate et l'hypochlorite.

Iodure, iodate, bromure, bromate (15 octobre).

Aucun de ces sels n'a d'action appréciable, la coagulation et l'éclaircissement se font en même temps que dans le tube témoin.

*Sulfate, hyposulfate, pyrosulfate, persulfate
méthylsulfate* (16 octobre).

La coagulation est très favorisée par le pyrosulfate (gros coagulum dès une demi-heure avec I goutte) et le persulfate. La coagulation est massive, ce qui permet de retourner le tube sans renverser le caillot. Elle est encore accélérée avec I goutte de solution à 1/100°, peu influencée par I goutte de solution à 1/1000°.

Le sulfate et le méthylsulfate coagulent en temps normal, l'hyposulfate retarde un peu.

La redissolution est normale pour l'hyposulfate et le méthylsulfate, un peu accélérée pour le sulfate, très retardée au contraire pour le pyrosulfate et le persulfate (II gouttes). Cependant I goutte de ces sels a permis à la digestion d'arriver en vingt-quatre heures à son dernier stade d'éclaircissement complet ; avec II et III gouttes, dans le même temps, le caillot est en voie de morcellement.

Sulfite, hyposulfite, bisulfite, métabisulfite (17 octobre).

Avec l'hyposulfite la marche de la digestion est normale. Le sulfite a empêché la coagulation, le lait s'est de suite éclairci, et cela d'une façon plus précoce que dans le tube témoin. Le bisulfite et le métabisulfite ont coagulé normalement, mais la redissolution a été très retardée.

Phosphate, hypophosphate, pyrophosphate, phosphite phosphotungstate (17 octobre).

Le phosphate et le phosphotungstate ont empêché la coagulation d'avoir lieu ; avec le premier l'éclaircissement s'est produit directement, en même temps que dans le témoin, avec le phosphotungstate l'éclaircissement est en tous points normal.

Le phosphite et l'hypophosphate ont un peu activé la coagulation (le coagulum est plus gros que celui du témoin, dans le même temps). Avec ces deux sels la digestion est normale. Le pyrophosphate ne fait subir à la digestion aucune anomalie.

Tous les tubes témoins sont restés intacts.

Arséniate, arsénite, méthylarsinate, cacodylate
(19 octobre).

En général, tous les arséniates empêchent la coagulation sauf l'arséniate de soude qui donne un fin coagu-

lum en temps normal, et le cacodylate qui donne un fin coagulum retardé d'une demi-heure.

L'éclaircissement semble s'être fait plus tôt avec l'arsénite que dans le tube témoin. Pour tous les autres sels il s'est produit en même temps.

Vanadate, séléniate, sélénite (19 octobre).

Avec ces sels, pas de coagulation ; le vanadate seul a donné avec III gouttes une fine coagulation.

Le séléniate a produit l'éclaircissement en même temps que le témoin ; le vanadate et le sélénite se sont éclaircis plus tôt que lui.

Zincate, silicate, fluosilicate (20 octobre).

Le silicate a sauté la phase de coagulation, avec lui l'éclaircissement est très avancé.

Le zincate a coagulé normalement (peut-être avec un peu de retard) mais a produit l'éclaircissement d'une façon très précoce.

Avec le fluosilicate, la coagulation est avancée et favorisée ; elle l'est encore avec I goutte de solution à 1/100° et même I goutte à 1/1000° ; par contre, l'éclaircissement est très retardé. Il est cependant possible, car au bout de vingt-quatre heures, les tubes 2 et 3 sont à moitié digérés, 1 l'est totalement.

Noter que les tubes contenant III gouttes de zincate et III gouttes de fluosilicate se sont éclaircis comme le

témoin, semblant être capables de produire à eux seuls une véritable digestion ; mais il semble plutôt qu'on ait affaire ici à une simple liquéfaction et non à une véritable dislocation de la molécule albuminoïde. Nous allons retrouver plus loin encore un exemple de cette action. En tous cas DUCLAUX avait déjà remarqué cette action si curieuse de certaines substances.

Manganate, permanganate, chromate, carbonate, borate
(19 octobre).

En présence de tous ces sels, la coagulation n'a pas eu lieu. L'éclaircissement qui se produit en temps normal avec le permanganate, le chromate et le borate, est bien plus précoce en présence de manganate et de carbonate que dans le tube témoin.

Azotate, cyanure, ferrocyanure, ferricyanure
sulfocyanure (20 octobre).

Le ferricyanure, le sulfocyanure et l'azotate coagulent et digèrent normalement.

Le ferrocyanure ne donne en temps normal qu'un fin coagulum, absent avec I goutte, qui se redissout rapidement et arrive plus rapidement que le témoin à l'éclaircissement complet.

De même pour le cyanure : III gouttes donnent un fin coagulum, II gouttes et I goutte empêchent la coagulation ; mais l'éclaircissement est très précoce.

Remarquons encore ici que le cyanure seul donne le même résultat : avec III gouttes on obtient un fin précipité qui bientôt s'éclaircit, cela en l'absence de pancréatine.

Tungstate, acétotungstate, molybdate (21 octobre).

Le molybdate favorise la coagulation et retarde la redissolution. Le tungstate et l'acétotungstate empêchent la coagulation, mais ils n'ont pas d'influence sur la redissolution.

Acides Organiques

Citrate, tartrate, formiate, valérienate, salicylate
(21 octobre).

Le valérienate a accéléré de beaucoup la coagulation, et a retardé légèrement la digestion. Avec le tartrate la coagulation et la digestion sont normales. Le salicylate retarde un peu la coagulation (seulement avec III gouttes) et un peu la digestion (également avec III gouttes). Le formiate active beaucoup la coagulation et retarde un peu l'éclaircissement.

Quant au citrate il empêche totalement la coagulation de se produire, mais en sa présence l'éclaircissement est normal.

Benzoate, succinate, sulfovinat (21 octobre).

Avec ces trois sels la coagulation est normale, normal aussi est l'éclaircissement avec le succinate, il est

au contraire un peu retardé avec le sulfovinat et le benzoate.

*Phénate, sulfophénate, tannate, lactophosphate
lactate (24 octobre).*

Le phénate et le lactophosphate empêchent la coagulation, mais avec eux la digestion est normale. Le tannate empêche également la coagulation, mais de plus il retarde de beaucoup l'éclaircissement.

Avec le lactate la coagulation est très précoce : dès I goutte à $1/10^{\circ}$ et même I goutte à $1/100^{\circ}$ et même à $1/1000^{\circ}$. Par contre la redissolution est retardée. Noter qu'en vingt-quatre heures, III gouttes ont poussé la digestion à son stade ultime.

Le sulfophénate coagule normalement, et retarde très peu la digestion.

*Xanthate, glycocholate, propionate, butyrate, oléate
sulforicinate (24 octobre).*

La coagulation est précoce avec le butyrate, la digestion est normale.. Tous les autres sels empêchent la coagulation, sauf le glycocholate qui coagule avec I goutte. L'éclaircissement est normal pour tous ces sels, excepté pour le glycocholate qui a un peu retardé et le propionate qui a laissé tous les tubes intacts.

*Camphorate, cinnamate, oxalate, picrate
glycérophosphate (26 octobre).*

Le camphorate seul a coagulé, et en même temps que le témoin. Avec lui la digestion est normale. Tous les autres sels ont entravé la coagulation, l'oxalate et le glycérophosphate ont laissé l'éclaircissement se produire en temps normal, le cinnamate et le picrate l'ont un peu retardé.

Tous les tubes contenant l'oxalate ont présenté un fin précipité d'oxalate de Ca dû à la rencontre des sels de Ca du lait. C'est peut-être à cette disparition de Ca du lait par précipitation totale que le lait doit de ne pas coaguler. Cette expérience est à rapprocher de celles d'ARTHUS que nous rappelions au début.

De même que pour l'action du métal, nous pouvons résumer dans les tableaux suivants celle de l'acide. Les sels sont rangés par ordre d'activité, les plus actifs étant en tête.

1° Coagulation.

Elle est avancée avec : pyrosulfate, lactate, valériate, persulfate, hypophosphate, phosphite, fluosilicate, molybdate, formiate.

Normale (en même temps que le témoin) *avec :* chlorure, chlorate, fluorure, iodure, iodate, bromure, bromate, sulfate, méthylsulfate, hyposulfite, bisulfite, métabisulfite, pyrophosphate, arséniate, azotate, cyanure, ferrocyanure, ferricyanure, sulfocyanure, zincate, tar-

trate, salicylate (I et II), benzoate, succinate, sulfovinat, sulfophénate, camphorate.

Retardée avec : sulfite ∞ , phosphotungstate ∞ , arsenite ∞ , méthylarsinate ∞ , manganate ∞ , permanganate ∞ , chromate ∞ , carbonate ∞ , borate ∞ , séléniat ∞ , sélénite ∞ , silicate ∞ , tungstate ∞ , acétotungstate ∞ , citrate ∞ , phénate ∞ , tannate ∞ , lactophosphate ∞ , glycérophosphate ∞ , oxalate ∞ , picrate ∞ , vanadate ∞ , sulforicinate ∞ , salicylate (III) 2 heures, phosphate 1 h. 30, perchlorate 1 heure, hypochlorite 1 heure, hyposulfate 1 heure, cinnamate 1 heure, cacodylate 1/2 heure.

2° Éclaircissement.

Normal avec : chlorure, chlorate, fluorure, iodure, iodate, bromure, bromate, hyposulfate, méthylsulfate, hyposulfite, hypophosphate, phosphite, phosphotungstate, arséniate, méthylarsinate, cacodylate, permanganate, chromate, borate, azotate, ferrocyanure, sulfocyanure, tungstate, acétotungstate, citrate, tartrate, succinate, phénate, sulfophénate, camphorate, oxalate, glycérophosphate, séléniat, sulforicinate.

Retardé avec : pyrosulfate ∞ , persulfate ∞ , fluosilicate ∞ , lactate ∞ , tannate 12 heures, perchlorate, hypochlorite, picrate, molybdate, formiate, valérianate, salicylate, benzoate, sulfovinat, lactophosphate, cinnamate.

Accéléré avec : cyanure, ferrocyanure, zincate, silicate, arsénite, manganate, carbonate, sulfate, sulfite, phosphate, pyrophosphate, vanadate, sélénite.

CHAPITRE V

Rôle de quelques autres substances.

Nous avons également recherché l'influence qu'avaient sur la digestion quelques substances médicamenteuses et antiseptiques :

*Antipyrine, amidopyrine, quinine
saccharine (23 novembre).*

L'antipyrine et le pyramidon n'ont pas d'action sur la marche de la digestion.

La saccharine semble retarder et la coagulation et l'éclaircissement.

La quinine (bromhydrate) a accéléré de beaucoup la coagulation, — gros coagulum dès une demi-heure, avec III gouttes. La redissolution est également en avance sur le tube témoin, et, avec III gouttes, la digestion est poussée au maximum en vingt-quatre heures : liquide absolument incolore.

Atoxyl, chloral, acide phénique, (24 novembre).

Le phénol n'a pas d'action sur la digestion. Le chloral avec III gouttes donne un coagulum un peu plus volumineux que le témoin, et retarde un peu la redissolution.

L'atoxyl retarde un peu la coagulation, mais notablement la digestion : en vingt-quatre heures la digestion est très incomplète dans 1, 2 et 3 ; en quarante-huit heures 1 est digéré complètement, 2 et 3 ont un gros résidu.

*Alcool éthylique, acétone, éther sulfurique, xylol
sulfure de carbone, (25 novembre).*

L'alcool, l'acétone, l'éther n'ont pas d'influence sur la marche de la digestion.

Le xylol retarde un peu la coagulation, sans nuire à la redissolution.

Le sulfure de carbone coagule normalement, mais il empêche l'éclaircissement d'avoir lieu (encore un gros résidu au bout de quarante-huit heures).



CONCLUSIONS

Que devons-nous conclure de cette série d'expériences, outre le classement que nous venons de proposer :

1° D'abord il ressort clairement que l'ion acide et l'ion métal d'un sel neutre ont tous deux une influence manifeste.

2° Pour ce qui regarde l'ion métal, on voit que la coagulation est favorisée par la majorité des métaux. Elle peut ne pas être troublée par quelques-uns : métaux alcalins et quelques autres ; en tous cas jamais elle n'est retardée, exception faite pour l'argent qui l'a complètement empêchée.

3° De même la plupart des métaux retardent l'éclaircissement. Quelques-uns ne lui font subir aucun retard, c'est le cas des alcalins ; — d'autres un léger retard d'une heure (cobalt, thallium, calcium, strontium) ou d'un peu plus d'une heure (nickel, plomb, baryum) ; — d'autres un retard de vingt-quatre heures (c'est la majorité) ; — les

autres enfin ont entièrement paralysé le processus digestif, le caillot ne s'est pas redissout, l'éclaircissement n'a pas eu lieu. C'est le cas de l'étain, du cuivre, du mercure, du platine et du palladium.

4° Une remarque à faire, c'est que, en règle générale, les sels qui hâtent la coagulation sont en même temps des retardateurs de la redissolution : d'autre part que certains sels dont la présence avait retardé plus ou moins l'éclaircissement, ont été capables de pousser la digestion à son terme ultime (liquide de digestion complètement transparent, point cryoscopique très abaissé, réaction de Nessler). Les uns ont obtenu ce résultat soit avec I goutte : étain, mercure ; d'autres avec II gouttes : zirconium, zinc, cadmium, les autres avec III gouttes de solution à 1/10° : zirconium, calcium, nickel, manganèse, fer, plomb, rubidium.

5° En ce qui concerne le rôle de l'ion acide : beaucoup de sels n'ont aucune influence sur la coagulation ; quelques-uns l'accélèrent dans une large mesure, classés par ordre d'accélération : pyrosulfate, lactate, valérianate puis fluosilicate, hypophosphate, phosphite, molybdate, formiate. D'autres très nombreux la retardent et beaucoup l'empêchent entièrement.

6° L'éclaircissement est normal avec la plupart des sels ; — très accéléré avec le cyanure, le ferrocyanure, le zincate et le silicate ; — un peu moins avec l'arsénite, le manganate et le carbonate ; — moins encore avec le

sulfate, le sulfite, le phosphate, le pyrophosphate, le vanadate et le sélénite, quoique ces derniers soient encore des accélérateurs.

Il est au contraire retardé et même il n'a pas lieu en présence du persulfate, du pyrosulfate, du fluosilicate et du lactate ; — un peu moins empêché par le perchlorate, le pierate, l'hypochlorite ; — encore moins par certains sels d'acides organiques.

Contrairement à WOLBERG et à WEISZ, nous avons trouvé une action favorisante de la digestion pour le sulfate, et aucune action pour l'azotate. Comme WEISZ nous avons remarqué le faible rôle joué par les chlorures, les bromures, les iodures et le borate ainsi que le rôle très favorisant du phosphate. L'oxalate n'entrave que la coagulation et cela peut-être parce qu'il précipite la chaux du lait.

7° Nous devons remarquer que certains sels : cyanure, zincate, fluosilicate sont capables, sans être associés au ferment, de produire un éclaircissement du lait, analogue à celui produit par la trypsine. Mais il y a tout lieu de croire que ce n'est là qu'une action chimique du sel sur la caséine et non une véritable digestion, avec dislocation de la molécule et formation d'acides amidés.

8° Parmi les autres substances essayées, comme WOLBERG nous avons constaté le rôle très favorisant de la quinine : le bromhydrate active et la coagulation et l'éclaircissement. L'antipyrine, l'amidopyrine, l'alcool,

l'acétone, l'éther n'ont aucune espèce d'influence. La saccharine, l'atoxyl et le sulfure de carbone sont des paralysants énergiques.

9° Une conséquence importante de l'action antidigestive de certains sels, c'est le danger qu'il y a à les associer à des substances servant à l'alimentation (lait, autres albumines) cela dans un but de conservation (1).

De même, la mode exigeant que certains légumes de conserves soient revêtus de leur couleur verte naturelle, on y ajoute des sels de cuivre qui, dans l'intestin, doivent avoir surtout pour effet d'empêcher la digestion des albumines ingérées au même repas. De même est-il indiqué de n'administrer les substances médicamenteuses que très loin des repas.

10° Ces expériences réalisées *in vitro* au moyen de trypsine libre nous invitent à nous demander si les sels métalliques ingérés par la voie stomacale et absorbés par l'intestin, ou instillés directement dans le torrent circulatoire n'auraient pas également une action quelconque sur la trypsine circulant dans l'organisme. On sait en effet que cette dernière a une double origine : pancréatique et leucocytaire, et qu'elle est dans un certain état d'équilibre indispensable aux importantes fonctions de la vie : autolyse continue et physiologique

1. C'est ainsi qu'à Paris, en été, certains laits sont absolument incapables de servir de réactif à cause de la fraude peu scrupuleuse qu'ils ont subie.

de tous nos tissus d'une part ; de l'autre, nutrition intime de ces derniers.

Comme certains sels possèdent le pouvoir de favoriser ou au contraire d'annihiler ses effets, il y aurait là, semble-t-il, un moyen de parer aux accidents que cause à l'organisme le manque ou l'excès de sa sécrétion. Il ne serait pas impossible que ce soit là une indication pour cette thérapeutique spéciale.

Laboratoire colonial du Muséum (Hautes Études).

Le 1^{er} Mars 1909.

A. CORDIER.

Vu : le Président de la thèse

RICHET

Vu le Doyen :

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.	7
CHAPITRE PREMIER. — Bibliographie.	13
CHAPITRE II. — Notre technique.	20
CHAPITRE III. — Du rôle de l'ion métal.	29
CHAPITRE IV. — Du rôle de l'ion acide.	37
CHAPITRE V. — Rôle de quelques autres substances. . .	46
Conclusions.	48

